Der Einfluß der exokrinen Pankreasfunktion auf den experimentellen Strangulationsileus des Hundes

von

Gregor Wittrin

aus Frankfurt/M.

1967

1967 M 65

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535725_0053

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Der Einfluß der exokrinen Pankreasfunktion auf den experimentellen Strangulationsileus des Hundes

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gregor Wittrin
aus Frankfurt/M.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. med. K.G. Ober
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Hoferichter
Korreferent: Professor Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Februar 1967

Inhaltsverzeichnis

1. Zur Letalität des Ileus

2. Pathophysiologie des Ileus

3. Letalfaktoren beim Ileus

   a) Infektion: Bakterientoxine
   Exotoxine

   b) Intoxikation

4. Problemstellung

5. Versuchsanordnung

6. Die Versuche im einzelnen

7. Versuchsergebnisse

8. Diskussion der Ergebnisse

   a) Kontrollgruppe

   b) Ausschaltung der exokrinen Pankreasfunktion

   c) Wirkung von Proteinaseinhibitoren

9. Zusammenfassung

10. Literaturverzeichnis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Der Einfluß der exokrinen Pankreasfunktion auf den experimentellen Strangulationsileus des Hundes

Bis vor 30 Jahren war die Letalität beim Ileus außerordentlich hoch. PERTHES[49], BRAUN und WORTMANN[11] gaben sie mit 35 - 40% an. Durchschnittlich war sie aber noch weit höher (HORINE[36] - 52,3% und GUILLAUME[29] - 62,2%).

Die neuen Erkenntnisse der Pathophysiologie hatten auch therapeutische Konsequenzen. Durch Absaugen des gestauten Darminhaltes, Substitution des Wasser- und Elektrolythaushaltes, durch Einführung der Antibiotika und nicht zuletzt durch die modernen Narkoseverfahren gelang es, die Sterblichkeit beim Ileus zu senken. Nach HEGEMANN[35] beträgt sie heute 16,7%. MAURER und WACHSMUTH[61] geben sie mit 20,6% beziehungsweise 18,9% an. Eine Sammelstatistik der Kliniken Basel, Freiburg und Würzburg errechnete 23,2%. Klammerte man hier die extremen Altersgruppen aus und berücksichtigte nur die Fälle vom 1. - 60. Lebensjahr, ergab sich nur eine Letalität von 13,4%.

Neben der Art und der Lokalisation des Ileus spielt das Alter bei der Sterblichkeit eine große Rolle wie folgende Tabelle nach WALDRON und HAMPTON[62] anschaulich zeigt.

Alter	Letalität
0 - 1	45%
2 - 20	5%
21 - 40	10%
41 - 60	6%
61 und darüber	44%

Internationale Statistiken sind häufig nur schwer miteinander vergleichbar. Die im allgemeinen niedrige Letalität in der amerikanischen Literatur erklärt sich dadurch, daß die frühkindlichen Ileusfälle, die eine hohe Sterblichkeit besitzen, nicht miterfaßt sind. Sie kommen in kinderchirurgische Spezialkliniken und fehlen im Krankengut einer allgemein chirurgischen Abteilung.

Nach wie vor hat jedoch der Strangulationsileus eine sehr hohe Letalität, vor allem wenn schon eine Gangrän eingetreten ist. DAROCZY und HALMOS[20] hatten eine Sterblichkeit von 75,9%, wenn bei Patienten Darmanteile reseziert werden mußten. Dies warf die Frage nach spezifischen Letalfaktoren auf und führte zu zahlreichen Untersuchungen.

FUCHSIG und MARESCH[26] konnten allerdings keinen wesentlichen Unterschied in der Letalität zwischen Okklusions- und Strangulationsileus feststellen (ohne Mesenterialbeteiligung 34%, bei Strangulation 32%). Es wäre möglich, daß der Strangulationsileus mit seiner stürmischen Entwicklung dabei eher einer operativen Therapie zugeleitet wurde. Der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention ist für die Sterblichkeit ja ebenfalls von ausschlaggebender Bedeutung.

Pathophysiologie des Ileus

Jeder Verschluß des Darmlumens führt zu einer Stauung des Darminhaltes. TRENDELENBURG [58] fand bei seinen Untersuchungen, daß die Dehnung des Darmes einen Reiz für die Peristaltik darstellt, bei einer Überdehnung es jedoch zu einer Verminderung der Erregbarkeit am Ort der Okklusion und später zu einer Darmlähmung kommt, die von der Verschlußstelle aus zentralwärts fortschreitet. KOCHER [38,39] erkannte schon 1877, daß die Zirkulation in der Darmwand durch bloße Ausdehnung des Darmes in erheblichem Maße geschädigt werden kann, ohne daß die im Mesenterium verlaufenden Gefäße direkt beeinträchtigt werden. Er unterband bei Hunden einen Darmabschnitt, in den er Luft oder Flüssigkeit injizierte. Dabei kam es zu einer hochgradigen venösen Stase in der Darmwand, während das Mesenterium nicht geschädigt wurde.

Die Versuche von ENDERLEN und HOTZ[24] ergaben, daß es beim Ileus im überdehnten Darmabschnitt zu einer Hypersekretion kommt, die Resorption aber hochgradig verringert ist. Der Organismus verliert in diesem Stadium durch Exsudation in das Darmlumen und in die Bauchhöhle große Mengen an Elektrolyte und Plasma. Zusätzliche Flüssigkeitsverluste können durch Erbrechen auftreten. WANGENSTEEN[63,64] spricht von einer Unterbrechung des intenstinalen Flüssigkeits- und Mineralkreislaufes. Mit dem Plasma wandern vorwiegend Chloride in den Darm, so daß es zu einer Natriumretention im Blut und zu einer Alkalose kommt. Hieraus resultiert wiederum eine vermehrte Alkali- und Wasserausscheidung durch die Niere. Die zirkulierende

Blutmenge nimmt ab, es kommt zu einer Bluteindickung. HADEN und ORR[33,34] wiesen auf ihre Erfolge bei Ileuskranken hin, denen sie große Mengen Kochsalz infundiert hatten. Sie nahmen an, daß der Organismus das Kochsalz braucht, um die toxischen Eiweißzerfallsprodukte zu binden.

Im stagnierenden Darminhalt findet inzwischen eine rapide Vermehrung der Bakterien statt. (Eschericha coli, Proteus vulgaris, Clostridium Welchii, ß - hämolysierende Streptokokken). Eine Folge der Durchblutungsstörung der Darmwand ist die Schädigung der Mukosa. Die Darmwand wird durchlässig, und es kann zu einer Durchwanderungsperitonitis oder zur Perforation der gestauten Schlinge kommen.

Nach REIFFERSCHEID[51,52,53] wird beim Ileus von der Verschlußstelle aus ein Reflex in Gang gesetzt, der einen generalisierten Sympathicotonus mit Na- und K - Verlust der Zelle, Oligurie, Atonie des Magen-Darmkanals, Steigerung der Pulsfrequenz und Blutdruckerhöhung bewirkt. Die peripher einsetzende vagotone Gegenregulation ist dabei nicht in der Lage, die Veränderungen im Blutchemismus aufzuhalten. Sie führt lediglich zu einer Kompensation im Bereich des Kreislaufgeschehens.

Beim Strangulationsileus stehen von Anfang an ausgedehnte Zirkulationsstörungen im Vordergrund, da das Mesenterium mitbeteiligt ist.

Letalfaktoren beim Strangulationsileus

Auf der Suche nach Letalfaktoren beim Strangulationsileus hat man zahlreiche Versuche durchgeführt, um eine Erklärung dafür zu finden, warum das Bauchhöhlenexsudat nach einer bestimmten Zeit eine toxische Wirkung aufwies.

1. Infektion

a) Bakterientoxine

Schon immer wurde der Infekton beim Ileustod eine große Bedeutung beigemessen, und auch neuere Versuche sprachen in dieser Hinsicht. BARNETT[1,2,3] untersuchte an Hunden mit experimentellem Strangulationsileus das Bauchhöhlenexsudat. In den ersten Stunden hatte es keine toxische Wirkung, wenn er es gesunden Hunden intraperitoneal injizierte. Später war es bei einer Dosierung von 2 ccm/kg toxisch. Bei gleichzeitiger Gabe von Neomycin war die Überlebenszeit deutlich verlängert. Durch Zentrifugieren der Peritonealflüssigkeit und anschließender Passage durch ein Seitz-Filter gelang es ihm, die letale Komponente zu entfernen. Wiederholte Injektionen subletaler Dosen der toxischen Peritonealflüssigkeit führten bei gesunden Hunden zu einer Immunisierung. Spätere an sich letale Dosen wurden gut vertragen. BARNETT fand auch, daß das Bauchhöhlenexsudat nicht toxisch wurde, wenn er Neomycin in die strangulierte Schlinge instillierte. Seiner Ansicht

nach ist die toxische Eigenschaft des Bauchhöhlenexsudates durch die Anwesenheit von Bakterien bedingt, vor allem durch Proteus vulgaris, ß - hämolysierende Streptokokken, Eschericha coli und Clostridium Welchii.

b) Exotoxine

BORNSIDE und COHN et al.[4,5,6,7,8] sahen bei ihren Versuchen, daß nur bei Perforation der strangulierten Schlinge das Exsudat in der Bauchhöhle toxisch wirkte. Ihre bakteriologischen Untersuchungen ergaben zunächst, daß nicht Bakterien sondern wahrscheinlich ein Exotoxin die Toxicität des Bauchhöhlenexsudates bedingt. Ein von NEMIR beschriebenes "Häminpigment" konnten sie spektrophotometrisch bei 42 Versuchstieren nur einmal nachweisen. Später gelang es ihnen, ein lösliches und hitzelabiles Toxin zu ermitteln, das im strangulierten Darmabschnitt auftritt. Es handelte sich dabei um ein Exotoxin, das von Clostridiumarten stammt.

2. Intoxikation

Auf dem Chirurgenkongreß 1887 sagte MADELUNG[40] am Schluß seines Vortrages über die operative Behandlung der inneren Darmeinklemmungen: "Eine große Anzahl der inneren Darmeinklemmungspatienten stirbt den Tod durch Vergiftung und wird später, unbeeinflußt durch technisch gelingende Laparotomie sterben." Seitdem haben sich eine große

Anzahl von Forschern bemüht, ein ileusspezifisches Toxin zu finden.

CLAIRMONT und RANZI[13] gelang es, beim experimentellen Ileus durch Filtration des Darminhaltes eine bakterienfreie Flüssigkeit zu bekommen, die in kleinen Mengen Mäuse tötete.

SCHÖNBAUER[56] war der Ansicht, daß das Ileusgift von der Darmwand gebildet wird, und es sich um ein trypsinähnliches Ferment oder dessen Spaltprodukte handelte. Er konnte nachweisen, daß die Resorption des Giftes über das Peritoneum erfolgt. Das Bauchhöhlenexsudat, das er von Hunden mit experimentellem Strangulationsileus gewann, zeigte deutliche Giftwirkungen bei Vergleichstieren.

URABE[60] nahm eine Histaminvergiftung des Organismus an, da das Histamin im gestauten Darminhalt vermehrt gebildet wurde.

NEMIR, HAWTHORNE und DRABKIN[43,44,45,46] fanden, daß bei Hunden mit experimentellem Strangulationsileus ein sehr toxisch wirkendes Abbauprodukt des Hämoglobin entsteht. Es wies spektrophotometrisch ganz charakteristische Absorptionskurven auf. Sie konnten es im Darminhalt der strangulierten Schlinge, im Bauchhöhlenexsudat und später auch im Blut nachweisen. Dieses "Häminpigment" sollte durch Hämolyse von Erythrocyten und enzymatischen Abbau des Hämoglobin durch aktivierten Pankreassaft entstehen. In der Tat erhielten sie die gleichen spektrophotometrischen

Absorptionskurven, wenn sie Blut oder Erythrocyten mit aktiviertem Pankreassaft für 36 - 44 Stunden inkubierten. Die so erhaltene Substanz war bei gesunden Vergleichstieren ebenfalls sehr toxisch. Wurden kleine Mengen dieses Abbauproduktes bei Hunden in einen Pankreasgang instilliert, so starben die Tiere an einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis.

Auch BOTTIN[10] sah eine zentrale Bedeutung der Bauchspeicheldrüse beim Ileusgeschehen. Durch Resektion des duodenalen Anteils des Pankreas gelang es ihm, die Überlebenszeit beim Strangulationsileus zu verlängern. Er nahm an, daß er so die Entstehung einer Pankreatitis mit ihren Folgen verhindern konnte. Die histologischen Veränderungen des Pankreas bei Menschen, die am Ileus gestorben waren, stimmten mit denen seiner Tierexperimente überein.

Die vielen experimentellen Untersuchungen führten also zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Problemstellung

Die aufgeführten experimentellen Arbeiten machen das Vorhandensein eines letal wirkenden Faktors beim Strangulationsileus wahrscheinlich. Dabei lassen die Untersuchungen von NEMIR, HAWTHORNE, DRABKIN und von BOTTIN einen Einfluß des Pankreas auf das Krankheitsgeschehen erkennen. Eine hochtoxische Substanz entsteht offenbar durch den enzymatischen

Abbau von Hämoglobin durch aktivierten Pankreassaft. Dieses "Häminpigment" gab in vivo und in vitro ganz charakteristische Absorptionskurven, die miteinander identisch waren.

Wir haben deshalb versucht, den Einfluß der exokrinen Pankreasfunktion auf das Krankheitsgeschehen beim Strangulationsileus durch eigene experimentelle Arbeiten weiter abzuklären. Die exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse wurde dazu operativ und medikamentös ausgeschaltet.

Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an insgesamt 10 Hunden durchgeführt. Es handelte sich um 6 männliche und 4 weibliche Bastarde mit einem Körpergewicht von 15,5 kg bis 24 kg. Die Tiere wurden in 3 Versuchsgruppen geteilt. Dabei wurde stets ein Versuchstier und ein Kontrolltier parallel operiert. Die Versuche wurden in der experimentellen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen durchgeführt.

I. Versuchsgruppe: Kontrolltiere

In dieser Versuchsgruppe wurde operativ die Strangulation einer tiefen Dünndarmschlinge herbeigeführt. Dazu wurde der Dünndarm im distalen Drittel unterbunden und die Venen bis 50 cm oberhalb der Verschlußstelle ligiert. Zur Entnahme von Darminhalt und Bauchhöhlenexsudat für die spektrophotometrischen Untersuchungen wurde der strangulierte Darmabschnitt und die Bauchhöhle drainiert. Postoperativ wurde der Krankheitsablauf beobachtet und Veränderungen des Darminhaltes und Bauchhöhlenexsudates laufend registriert.

II. Versuchsgruppe - Operative Ausschaltung der exokrinen Pankreasfunktion

In Vorversuchen wurde bei 2 Hunden die Bauchspeicheldrüse entfernt. Die Tiere starben aber nach kurzer Zeit. Offenbar ist die Ektomie des Pankreas bei Hunden nur schwer möglich und stellt einen sehr großen Eingriff dar. Häufig ist anschließend die Blutversorgung der Darmwand nicht mehr gewährleistet, so daß es zu Nekrosen kommt. Der sich postopera-

tiv entwickelnde Diabetes ist ebenfalls schwer einzustellen. Deshalb wurden bei den anderen Hunden in dieser Gruppe in Vorversuchen nur die Pankreasgänge ligiert. Beim Hund sind es 2 bis 5. Alle wurden gewissenhaft unterbunden und so die exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse ausgeschaltet. Nachdem sich die Tiere vollständig erholt hatten, wurde 3 Wochen später in einer zweiten Operation ein Strangulationsileus wie bei der Kontrollgruppe herbeigeführt.

III. Versuchsgruppe - Medikamentöse Ausschaltung der exokrinen Pankreasfunktion

Wie bei der Kontrollgruppe wurde hier eine Strangulation des Dünndarmes herbeigeführt. Am Pankreas wurden keine Eingriffe vorgenommen. Die Tiere bekamen aber einen Proteinaseinhibitor, um auf diese Weise die exokrine Pankreasfunktion auszuschalten.

Nachbehandlung

Die Nachbehandlung sämtlicher Tiere war völlig gleich. Sie wurden nicht peroral ernährt, sondern erhielten eine intravenöse Dauertropfinfusion.

Innerhalb vom 24 Stunden bekamen alle Hunde:
1500 ml 5%ige Glucose
500 ml Aminosolglucose
1 Amp. Ilomel
Paraxin 2,0 - Supracillin 1 Mill.E.

Die Versuchstiere der Gruppe III bekamen außerdem von Beginn der Operation an einen Proteinaseinhibitor, und zwar je 100 000 E. Trasylol innerhalb von 24 Stunden.

Die Versuche im einzelnen

I. Versuchsgruppe: Kontrollgruppe

Versuchstier 1 weiblicher Bastard 24 kg
Versuchstier 2 männlicher Bastard 15,5 kg
Versuchstier 3 männlicher Bastard 19 kg
Versuchstier 4 weiblicher Bastard 15,5 kg

Operation in Nembutal - Halothan - Intubationsnarkose

Durch Mittelschnitt Eröffnung der Bauchhöhle. Der Dünndarm wurde aufgesucht und mit einem starken Faden im distalen Drittel vollständig abgebunden. Bis 50 cm oberhalb der Strangulation wurden die Venen der proximalen Darmschlingen ligiert. Die Arterien blieben offen. Im strangulierten Darm wurde eine Witzelfistel angelegt. Die Bauchhöhle wurde ebenfalls drainiert. Nach fortlaufender Naht des Peritoneums Beendigung der Operation durch schichtweisen Bauchdeckenverschluß. Gleich nach der Operation wurde etwas Darminhalt für die spektrophotometrische Untersuchung abgesaugt. Die Witzelfistel und die Drainage der Bauchhöhle wurden mit Stöpseln fest verschlossen. Im Abstand von 2 Stunden wurden jetzt fortlaufend einige ccm Darminhalt und Bauchhöhlenexsudat für die spektrophotometrische Untersuchung abgesaugt.

II. Versuchsgruppe - Operative Ausschaltung der exokrinen Pankreasfunktion

Versuchstier 5 männlicher Bastard 24 kg
Versuchstier 6 weiblicher Bastard 19 kg

Operation in Nembutal - Halothan - Intubationsnarkose

Die Bauchhöhle wurde eröffnet und das Pankreas in typischer Weise abgetragen. Nach sorgfältiger Blutstillung Beendigung der Operation durch schichtweisen Bauchdeckenverschluß.

Versuchstier 7 männlicher Bastard 21 kg

Durch Mittelschnitt Eröffnung der Bauchhöhle. Das Pankreas wurde aufgesucht und alle Gänge zum Dünndarm hin gewissenhaft unterbunden. Nach fortlaufender Naht des Peritoneums Beendigung der Operation durch schichtweisen Bauchdeckenverschluß. 3 Wochen später hatte sich das Tier von dem Eingriff vollständig erholt. In einer 2. Operation wurde jetzt ein Strangulationsileus wie bei der Kontrollgruppe herbeigeführt. Im strangulierten Darmabschnitt wurde eine Witzelfistel angelegt und die Bauchhöhle ebenfalls drainiert. Für die spektrophotometrische Untersuchung wurde sofort nach der Operation etwas Darminhalt abgesaugt. Die Witzelfistel und die Drainage der Bauchhöhle wurden mit Stöpseln fest verschlossen und in zweistündigem Abstand fortlaufend einige ccm Darminhalt und Bauchhöhlenexsudat für die spektrophotometrischen Untersuchungen entnommen.

Nach 54 Stunden wurde bei dem Tier, das sich in einem guten Allgemeinzustand befand, eine Relaparotomie vorgenommen. Dabei fand sich in der Bauchhöhle ein dunkeles hämorrhagisches Exsudat. Der strangulierte Darm war stark erweitert und schwarz verfärbt. Er wurde reseziert und eine End-zu Endanastomose gemacht. Anschließend fortlaufende Naht des Peritoneums und schichtweiser Bauchdeckenverschluß. Eine Drainage der Bauchhöhle wurde nicht mehr vorgenommen. Die resezierte Darmschlinge hatte eine Länge von 29 cm.

Versuchstier 8 weiblicher Bastard 17,5 kg

Gleiches operatives Vorgehen wie bei dem Versuchstier 7. Die strangulierte Schlinge wurde jedoch erst nach 72 Stunden reseziert. Sie hatte eine Länge von 50 cm. Intra operationem bot sich das gleiche Bild.

III. Versuchsgruppe - Medikamentöse Ausschaltung der exokrinen Pankreasfunktion

Versuchstier 9 männlicher Bastard 17,5 kg

Operation in Nembutal- Halothan - Intubationsnarkose

Durch Mittelschnitt Eröffnung der Bauchhöhle. Wie bei der Kontrollgruppe erfolgte eine Unterbindung des Dünndarms im distalen Drittel. Die Venen der proximalen Darmschlingen wurden ebenfalls bis 50 cm oberhalb der Strangulation ligiert. Die Arterien blieben offen. Im strangulierten Darm wurde eine Witzelfistel angelegt. Die Bauchhöhle wurde drainiert und die Operation nach fortlaufender Naht des Peritoneums und schichtweisen Bauchdeckenverschluß beendet. Die Witzelfistel und die Drainage der Bauchhöhle wurden mit Stöpseln fest verschlossen. In zweistündigen Abständen wurden fortlaufend einige ccm Darminhalt und Bauchhöhlenexsudat für die spektrophotometrischen Untersuchungen abgesaugt. Der Hund bekam von Beginn der Operation an einen Proteinaseinhibitor in der oben angegebenen Dosierung.
Nach 54 Stunden wurde eine Relaparotomie durchgeführt. Dabei fand sich der strangulierte Darm stark erweitert und schwarz verfärbt. In der Bauchhöhle war etwas dunkles sanguiolentes Exsudat. Die strangulierte Schlinge wurde reseziert und eine

End - zu Endanastomose gemacht. Eine Drainage der Bauchhöhle wurde nicht mehr vorgenommen. Das Tier erhielt auch kein Trasylol mehr. Die resezierte Schlinge war 55 cm lang.

Versuchstier 10 männlicher Bastard 19 kg

Gleiches operatives Vorgehen wie bei dem Versuchstier 9. Die Resektion der strangulierten Schlinge erfolgte allerdings erst nach 74 Stunden. Die resezierte Schlinge war 53 cm lang.

Versuchsergebnisse

I. Versuchsgruppe: Kontrollgruppe

Postoperativ war der Allgemeinzustand der Tiere zunächst zufriedenstellend. Nach 24 Stunden wurden sie sehr unruhig. Dieser Zustand dauerte etwa 8 Stunden an, dann wurden die Hunde apathisch und wenig später moribund. Ein Versuchstier machte schon in den ersten Stunden nach der Operation einen hinfälligen Eindruck und erholte sich auch nicht mehr.

Versuchstier 1 - Exitus nach 39 Stunden

Sektionsergebnis:
Bei Eröffnung der Bauchhöhle sieht man, daß der strangulierte Darm extrem stark erweitert, aber nicht perforiert ist. Er ist tief schwarz verfärbt. In der Bauchhöhle findet sich reichlich

schwarzes hämorrhagisches Exsudat. Das Peritoneum ist spiegelnd und glatt. Nieren und ableitende Harnwege sind frei durchgängig. An Herz und Lungen ist kein krankhafter Befund feststellbar.

Versuchstier 2 - Exitus nach 4 Tagen

Sektionsergebnis:
Bei Eröffnung der Bauchhöhle findet sich nur wenig dunkelrotes Exsudat. Der strangulierte Darm ist zwar auch schwarz verfärbt, aber längst nicht so stark erweitert. Die Unterbindung des Dünndarmes im distalen Drittel hat nachgegeben und ist aufgegangen. Das Peritoneum ist spiegelnd und glatt. Nieren und ableitende Harnwege sind frei durchgängig. An Herz und Lungen kein krankhafter Befund feststellbar.

Versuchstier 3 - Exitus nach 10 Stunden

Sektionsergebnis:
Bei Eröffnung der Bauchhöhle findet sich reichlich schwarzrotes hämorrhagisches Exsudat. Der strangulierte Darm ist bis zu einem Meter Länge extrem stark erweitert und tief schwarz verfärbt. Eine Perforation liegt nicht vor. Das Peritoneum ist spiegelnd und glatt. Nieren und ableitende Harnwege sind frei durchgängig. Die Lungen erscheinen von etwas vermehrter Konsistenz. Von der Schnittfläche läßt sich blutig-schaumige Flüssigkeit abstreifen. Am Herzen kein krankhafter Befund.

Versuchstier 4 - Exitus nach 52 Stunden

Sektionsergebnis:
Auch hier findet sich nach Eröffnung der Bauchhöhle reichlich schwarzes hämorrhagisches Exsudat. Der strangulierte Darm ist extrem stark erweitert und tief schwarz verfärbt, ohne daß es zu einer Perforation gekommen ist. Das Peritoneum ist spiegelnd und glatt. Nieren und ableitende Harnwege sind frei durchgängig. An Herz und Lungen kein krankhafter Befund feststellbar.

Für die spektrophotometrischen Untersuchungen ließ sich vier Stunden nach der Operation immer reichlich Exsudat gewinnen. Dabei war das Bauchhöhlenexsudat zunächst noch mehr serös und von hellroter Farbe. Später wurde es zunehmend dunkler und nach 18 Stunden tief schwarz.

Das klinische Bild war in dieser Gruppe durch eine progrediente Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekennzeichnet. Die durchschnittliche Überlebensdauer betrug 49,2 Stunden. Berücksichtigt man das Versuchstier 2 nicht, sind es nur 33,6 Stunden.

Versuchsgruppe II

Die Versuchstiere 5 und 6 dieser Gruppe wurden nicht weiter berücksichtigt. Sie starben kurze Zeit nach der Pankreatektomie und standen damit für die eigentlichen Versuche nicht mehr zur Verfügung.

Bei den Versuchstieren 7 und 8 betrug die durchschnittliche Überlebenszeit bis zur Resektion der strangulierten Schlinge 63 Stunden. Vom klinischen Bild her gesehen wurde die Strangulation des Darmes von diesen Tieren wesentlich besser vertragen. Sie erholten sich postoperativ rasch, und ihr Allgemeinzustand war auch nach 50 Stunden noch ausgezeichnet. Für die spektrophotometrischen Untersuchungen konnte nur wenig, manchmal auch gar kein Exsudat gewonnen werden. Das Bauchhöhlenexsudat war dabei über längere Zeit serös und hellrot. Nach 20 Stunden wurde es auch zunehmend dunkler, aber niemals ganz schwarz.

Versuchstier 7 - Resektion der strangulierten Schlinge nach 54 Stunden.

Versuchstier 8 - Resektion der strangulierten Schlinge nach 72 Stunden. 5 Tage später starb das Tier.

Sektionsergebnis:
Nach Eröffnung der Bauchhöhle findet sich ein trübes, gelblich-grünes Exsudat. Das Konvolut der Dünndarmschlingen ist verbacken, die Nahtstelle der Anastomose insuffizient. Sie weist einen rundlichen, erbsgroßen Defekt auf. Auf den Darmschlingen sieht man überall flächenhafte, fibrinöse Auflagerungen. Nieren und ableitende Harnwege sind frei durchgängig, an Herz und Lungen kein krankhafter Befund feststellbar.

Versuchsgruppe III

In dieser Gruppe betrug die durchschnittliche Überlebenszeit bis zur Resektion der strangulierten Schlinge 64 Stunden. Die Strangulation des Darmes wurde von diesen Hunden ebenfalls gut vertragen. Sie erholten sich postoperativ rasch, und der Allgemeinzustand war stets zufriedenstellend. Das Bauchhöhlenexsudat war über längere Zeit serös und hellrot. Nach 20 Stunden wurde es auch dunkler, aber nicht ausgesprochen schwarz. Die Menge war relativ gering. Manchmal konnte gar kein Exsudat für die spektrophotometrischen Untersuchungen gewonnen werden.

Versuchstier 9
Resektion der strangulierten Schlinge nach 54 Stunden

Versuchstier 10
Resektion der strangulierten Schlinge nach 74 Stunden

Bei den spektrophotometrischen Untersuchungen erhielten wir keine verwertbaren Ergebnisse. Aus technischen Gründen konnten die Untersuchungen häufig erst einige Wochen später durchgeführt werden, so daß es trotz sachgemäßer Lagerung der Proben zu weiteren Abbauvorgängen kam.

Diskussion der Ergebnisse

1) Kontrollgruppe

Die Schaffung eines experimentellen Strangulationsileus beim Hunde führt nach 50 Stunden zum Tode. Das klinische Bild ist durch eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekennzeichnet. Berücksichtigt man das Versuchstier 2 nicht, weil bei ihm die Unterbindung des Darmes aufgegangen war, beträgt die durchschnittliche Überlebensdauer nur 33,6 Stunden. Der Flüssigkeitsverlust war größer als in den anderen Versuchsgruppen, wo die exokrine Pankreasfunktion ausgeschaltet war. Das Bauchhöhlenexsudat wies nach 18 Stunden eine tief schwarze Farbe auf. Die relativ lange Überlebensdauer von 52 Stunden bei dem Versuchstier 4 darf nicht überbewertet werden. Spätestens nach 35 Stunden waren die Tiere der Kontrollgruppe moribund, und lediglich die agonale Phase war von unterschiedlicher Dauer.

2) Ausschaltung der exokrinen Pankreasfunktion

a) Auf operativem Wege
In der Versuchsgruppe II wurde die exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse durch Ligatur der Pankreasgänge ausgeschaltet. 3 Wochen später wurde dann ein Strangulationsileus wie bei der Kontrollgruppe herbeigeführt.

b) Auf medikamentösem Wege
Bei den Hunden der Versuchsgruppe III wurde kein Eingriff am Pankreas vorgenommen. Die exokrine Funktion der Bauch-

speicheldrüse wurde durch einen Proteinaseinhibitor ausgeschaltet. Wie bei der Kontrollgruppe wurde auch hier ein Strangulationsileus herbeigeführt.

Die durchschnittliche Überlebenszeit war in diesen beiden Gruppen deutlich länger als in der Kontrollgruppe. Sie betrug in der Versuchsgruppe II 63 Stunden und in der Versuchsgruppe III 64 Stunden. Die Tiere erholten sich postoperativ rasch und ihr Allgemeinzustand war stets zufriedenstellend. Die Resektion der strangulierten Schlinge hätte teilweise ohne weiteres noch 12 Stunden später erfolgen können, was aber aus technischen Gründen nicht immer möglich war. Damit hätten sich auch in der Überlebenszeit der einzelnen Gruppen noch deutlichere Unterschiede ergeben.

Der Flüssigkeitsverlust war in beiden Gruppen gering. Das Bauchhöhlenexsudat war längere Zeit serös und hellrot. Es wurde nach 20 Stunden auch dunkler, aber im Gegensatz zur Kontrollgruppe niemals ganz schwarz. Die Farbunterschiede stehen dabei offenbar mit der exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse in Zusammenhang. Inwieweit sie mit dem Auftreten des von Nemir beschriebenen "Häminpigments" zu erklären sind, konnten wir nicht feststellen, da wir bei den spektrophotometrischen Untersuchungen keine verwertbaren Ergebnisse erhielten.

Das Versuchstier 8 starb an einer Nahtinsuffizienz der Anastomose. Dies ist eine vermeidbare Komplikation. In den Ergebnissen schlägt sich das nicht nieder, da in den Versuchsgruppen II und III lediglich die Zeit bis zur Resektion der strangulierten Schlinge ausschlaggebend war.

Bakterien oder deren Exotoxine stellen offenbar nicht den entscheidenden letalen Faktor beim Strangulationsileus dar. Vielmehr lassen auch diese Versuche einen deutlichen Einfluß der exokrinen Pankreasfunktion auf das Krankheitsgeschehen

beim experimentellen Strangulationsileus des Hundes erkennen. Wurde sie ausgeschaltet, gelang es die Überlebenszeit deutlich zu verlängern. Der Flüssigkeitsverlust war nicht so groß, und die Tiere erholten sich postoperativ rasch.

3) Die Wirkung von Proteinaseinhibitoren beim experimentellen Strangulationsileus des Hundes.

Bis vor kurzem sah man die alleinige Wirkung der Proteinaseinhibitoren in der Inaktivierung proteolytischer Fermente. Untersuchungen der letzten Jahre ergaben jedoch, daß diese Stoffe auch bei anderen physiologischen Prozessen im Organismus eine zentrale Bedeutung haben, so bei der Fibrinolyse und auch beim Schock. Bei letzterem ist der Kininogengehalt im Plasma herabgesetzt, so daß es zur Bildung kreislaufwirksamer Kinine mit entsprechenden Konsequenzen kommt. In vitro - Versuche ergaben, daß Proteinaseinhibitoren die Abspaltung von Bradykinin und Kallidin aus Kininogen verhindern können. Tierversuche bestätigen dies Ergebnis. Bei Hunden mit experimentell erzeugtem Schock sanken die Kininogenwerte nur auf 50% des Ausgangswertes, wenn sie einen Proteinaseinhibitor erhielten. Die Überlebenszeit war deutlich länger als bei unbehandelten Tieren, bei denen der Kininogengehalt auf 20 - 30% des Ausgangswertes abfiel.

Es liegt nahe, die Verlängerung der Überlebenszeit in der Versuchsgruppe III auch auf die Wirkung des Proteinaseinhibitors im Sinne einer Inhibierung kininfreisetzender Fermente zurückzuführen. Bis zu einem gewissen Grad trifft dies sicher auch zu. Der entscheidende Faktor ist jedoch die Inaktivierung proteolytischer Fermente. Sonst hätten sich in

den Versuchsgruppen II und III Differenzen in der Überlebenszeit ergeben müssen. Wir haben hier 2 vergleichbare Gruppen, bei denen die exokrine Pankreasfunktion einmal operativ und einmal medikamentös ausgeschaltet war. Bei einer vorwiegenden Wirkung des Proteinaseinhibitors im Sinne einer Schockinhibierung hätten lediglich die Tiere der Versuchsgruppe III eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß der exokrinen Pankreasfunktion auf den experimentellen Strangulationsileus des Hundes untersucht. Bei der Kontrollgruppe wurde der Dünndarm im distalen Drittel unterbunden und die Venen bis 50 cm oberhalb der Verschlußstelle ligiert.

Bei anderen Hunden wurde die exokrine Pankreasfunktion auf operativem und medikamentösem Wege ausgeschaltet und ein Strangulationsileus wie bei der Kontrollgruppe herbeigeführt. Die Überlebenszeit war bei Hunden, wo die exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse ausgeschaltet war, signifikant verlängert. Die exokrine Pankreasfunktion hat demnach einen deutlichen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen beim experimentellen Strangulationsileus des Hundes.

Die Wirkung des Proteinaseinhibitors beruht dabei vorwiegend auf einer Inaktivierung proteolytischer Fermente und nicht auf einer Schockinhibierung.

Literaturverzeichnis

1. Barnett,W.O.: Lethal factors in intestinal obstruction. Surg.Gynec.Obstetr., 109, 595 (1958)
2. Barnett,W.O.: Experimental strangulated intestinal obstruction - a review. Gastroenterology, 39, (1960)
3. Barnett,W.O.: Shock after long - loop strangulation obstruction.Arch.Surg. 89, 270 (1964)
4. Bornside, G.H., I.Cohn: Clostridial toxins in strangulation obstruction in rabbits.Ann.Surg., 152, 330 (1960)
5. Bornside, G.H., I.Cohn: Bacteriology, spectrophotometry and toxicity in strangulation intestinal obstruction. J.amer.med.ass., 179, 526 (1962)
6. Bornside,G.H., I.Cohn: Intestinal bacteriology of closed loop strangulated obstruction in dogs. Gastroenterology, 41, 245, (1961)
7. Bornside,G.H., C.F.Dresden, C.E.Floyd, I.Cohn: Serial changes of intestinal contents in strangulation obstruction. J.amer.med.ass., 183, 583 (1963)
8. Bornside,G.H, C.E.Floyd, I.Cohn: Clostridium sordelli toxin in strangulation obstruction. Further studies of serial changes of intestinal contents. J.Surg.Research, 4, (1964)
9. Borszeky,C., A.v.Genersich: Beiträge zur Lokaldiagnose der inneren Darmokklusionen und zur Frage der Autointoxikation. Beitr.klin.Chir., 36, 448 (1902)
10. Bottin,J.: Die Ursachen des Todes im Folge des hohen Darmverschlusses beim Versuchstier. Arch.klin.Chir., 185, 705, (1936)
11. Braun und Wortmann: Der Darmverschluß. Berlin, Springer 1924
12. Clairmont,P.: Über Darmgifte beim Ileus. Chirurgenkongreß 1913, I, 91

13. Clairmont,P., und E.Ranzi: Zur Frage der Autointoxikation beim Ileus. Arch.klin.Chir., 73, 696 (1904)
14. Cohn,I., A.Gelb, H.R.Hawthorne: Strangulation obstruction - effect of pre-and postoperative antibacterial agents. Philadelphia, Saunders, 1952
15. Cohn,I., H.R.Hawthorne, P.Nemir, D.L.Drabkin: Studies in strangulation obstruction. III.Recovery of an abnormal hemin pigment in the human. Arch.Surg., 66, 126 (1953)
16. Cohn,I.: Strangulation obstruction; a critical review. Int.Abst.Surg., 103, 105 (1956)
17. Cohn,I., M.Atik, J.A.Werner: Strangulation obstruction: combines arterial and venous strangulation. Surgery, 48 , 1006 (1960)
18. Cohn,I.: Strangulation obstruction. Springfield, III.: C.Thomas, Publisher, 1961
19. Cohn,I., M.Atik: Strangulation obstruction; closed loop studies. Ann.Surg., 153, 94 (1961)
20. Daroczy, J., L.Halmos: Das 10jährige Ileuskrankengut der 1.Chir.Univ.-Klinik Pecs.Zbl.f.Chir., 82, 2086 (1957)
21. Dick,W.: Dünndarm und Ileus. Klin.Chir.f.d.Praxis, III,3 Thieme Verlag Stuttgart 1961
22. Dines,G.L., A.F.Geis: Experimentally produced closed loop intestinal obstruction in dogs. Surgery, 45, 751 (1959)
23. Dixon,J.A., R.L.Nichols, D.C.Hunter: Strangulation obstruction of the intestine. Arch.Surg., 88, 527 (1964)
24. Enderlen und Hotz: Über die Resorption beim Ileus und Peritonitis. Mitt.a.d.Grenzgeb.d.Med.und Chirurgie, 23, 1911
25. Fine,J.: The cause of death in acute intestinal obstruction. Surg.Gyn.Obstet., 110, 628 (1960)
26. Fuchsig,P., W.Maresch: Zur Pathologie und Klinik des Ileus. Wien.klin.Wschr.N.F. 2, 430/445 (1947)
27. v.Genersich,A.: Über Unterbindung des Darmes. Beitr.klin. Chir., 41, 79 (1903)

28. Greeff, K.: Der Kininogengehalt des Plasmas beim experimentellen Schock. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966: Neue Aspekte der Trasyloltherapie.
29. Guillaume: Presse medical (1921), Seite 84
30. Habermann,E., G.Blennemann: Zum Mechanismus der Kininfreilegung aus der gereinigten Vorstufe und kininliefernden Teilsequenzen. Arch.exp.Patholog.Pharmakol., 247, 324 (1964)
31. Habermann,E., G.Blennemann: Über Substrate und Reaktionsprodukte der kininbildenden Enzyme Trypsin, Serum- und Pankreaskallikrein sowie Crotalusgift. Arch.exp.Patholog. Pharmakol., 249, 357 (1964)
32. Habermann,E.: Mechanismus der Kininbildung;im Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966: Neue Aspekte der Trasyloltherapie.
33. Haden,R.L., T.G.Orr: Chemical changes in the blood of the dog after intestinal obstruction. J.exp.Med., 37, 365 (1923)
34. Haden,R.L., T.G.Orr: Chemical changes of a man after acute intestinal obstruction. Surg.Gyn.Obstet., 37, 465 (1923)
35. Hegemann,G., H.Grimm: Ileus.Chirurg.Praxis, Heft 1, 1961
36. Horine,C.F.: The prevention of acute intestinal obstruction. Ann.Surg., 80, 42 (1924)
37. Kocandrle,V., E.Houttin, J.V.Prohaska: Acute hemodynamic and gastrointestinal changes produced by staphyloccoccal Exotoxin and enterotoxin in dogs. J.Surg.Research, 6, Nr.2 (1966)
38. Kocher,Th.: Die Lehre von der Brucheinklemmung. Dtsch. Zeitschr.f.Chir., 8, 331 (1877)
39. Kocher,Th.: Über Ileus. Mitt.a.d.Grenzgeb.d.Med.u.Chir., 4, 195 (1899)
40. Madelung: Zur Frage der operativen Behandlung der inneren Darmeinklemmungen. Arch.klin.Chir., 36, Heft 2 (1877)
41. Maurer,W., F.Enderlin, E.Amstutz: Ileus. Atiologie, Alter und Ergebnisse: Vergleich mit einer früheren Serie. Gastroenterologia, 102, Heft 2 (1964)
42. Meyer,A.: Die Wirkung von Trasylol bei Schockzuständen. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966: Neue Aspekte der Trasyloltherapie.

43. Nemir,P., H.R.Hawthorne, I.Cohn, D.L.Drabkin: The cause of death in strangulation obstruction: an experimental study. I.Clinical course, chemical, bakteriologic and spektrophotometric studies. Ann.Surg., 130, 857 (1949)
44. Nemir,P., H.R.Hawthorne, I.Cohn, D.L.Drabkin: The cause of death in strangulation obstruction: an experimental study. II.Lethal action of the peritoneal fluid. Arch. Surg., 130, 874 (1949)
45. Nemir,P., H.R.Hawthorne, D.L.Drabkin: Further studies on the abnormal hemin pigment found in strangulation obstruction. Surg.Forum 1952, Philadelphia, W.B.Saunders 1953, p.100
46. Nemir,P., H.R.Hawthorne, D.L.Drabkin: Strangulation obstruction. Studies on the relationship between bacterial content, spectrophotometric abnormality and toxicity of injected fluids. Surg.Forum, W.B.Saunders, 1953
47. Orator,V.: Pathologisch - Physiologische Grundlagen der Chirurgie. III, Seite 20. Ambrosius Bart, Leipzig 1939
48. Parkkulainen,K.V.: Simple low small bowel obstruction. Acta Chir.Scand., Suppl. 290 (1962)
49. Perthes,G.: Die Behandlung des akuten mechanischen Darmverschlusses. Dtsch.Gesellsch.f.Chir., 1925
50. Reichel: Zur Pathologie des Ileus und Pseudoileus. Dtsch.Zbl.f.Chir., 35, 495 (1908)
51. Reifferscheid,M.: Zur Pathophysiologie des Darmverschlusses. Dtsch.Zbl.f.Chir., 77, 337 (1952)
52. Reifferscheid,M.: Neuzeitliche Betrachtungen auf dem Gebiet der Patho-Physiologie des Darmverschlusses. Arch. klin.Chir. 273, 911 (1952/1953)
53. Reifferscheid,M.: Die heutige Kenntnis der Ileuspathologie. Bruns Beitr.klin.Chir., 189, 371 (1954)
54. Saltz,N.J., H.Haas, C.Servadio: The bacterial factor in the lethality of experimental strangulation obstruction. Sur.Gyn.Obstet., 121, 319 (1965)

55. Saltzstein,E.C., W.J.Marshall, R.J.Freeark: Gangrenous intestinal obstruction. Surg.Gyn.Obstet., 114, 694 (1962)
56. Schönbauer: Die Fermente und ihre Beziehungen zu gewissen Erkrankungen der Gallenblase und zum Ileus. Arch.klin. Chir., 130, 446 (1924)
57. Silen,W., M.F.Hein, L.Goldmann: Strangulation obstruction of the small intestine. Arch.Surg., 85, 121 (1962)
58. Trendelenburg,P.: Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. Arch.exp.Patholog. Pharmakol. 81, 55 (1917)
59. Turner,M.D., J.B.Grogan, G.W.Truett: A study of the lethal mechanism in experimental closed loop strangulated obstruction of the small intestine. J.Surg., 102, (1962)
60. Urabe: Experimentelle Untersuchungen über die Todesursache beim Ileus. Z.f.exper.Med., 98, 357 (1939)
61. Wachsmuth,W.: Pathophysiologie und Klinik des Ileus. Langenbecks Arch., 308, (1964)
62. Waldron,G.W., J.M.Hampton: Intestinal obstruction: a halfe century comperative analysis. Ann.Surg., 153, No.6 (1961)
63. Wangensteen,O.H.: Intestinal obstruction. Springfield, C.Thomas,1955
64. Wangensteen,O.H.: Intestinal obstruction. London 1937
65. Weipert,W.L., E.M.Harper, G.H.Warrack: The role of Cl. welchii type A in experimental intestinal obstruction. J.Patholog.and Bacteriolog., 87, 279 (1964)
66. Yull,A.B., J.S.Abrams, J.H.Davis: The peritoneal fluid in strangulation obstruction. The role of the red blood cell and E.coli bacteria in producing toxicity. J.Surg. Research, 2, No.4 (1962)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Hoferichter für die Überlassung des Themas und die Durchführung der Operationen sowie für die vielen Anregungen danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. G. Hegemann, der diese Untersuchungen wohlwollend und großzügig gefördert hat.

L e b e n s l a u f

Am 24. September 1937 wurde ich, Gregor Wittrin, als Sohn des Schriftleiters Herbert Wittrin und seiner Ehefrau Dr.med. Felicitas Wittrin in Frankfurt/Main geboren. 1943 wurde ich in Dresden eingeschult. Das Abitur bestand ich 1956 an der Oberschule in Zehdenick/Mark. Nach einem Ergänzungslehrgang für Abiturienten aus der SBZ am Lessing-Gymnasium in Frankfurt/Main nahm ich dort 1957 das medizinische Studium auf. Das Staatsexamen legte ich am 13. März 1964 in Erlangen ab. Die Approbation erhielt ich im August 1966. Seit dem 1. September 1966 bin ich als Assistent am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg beschäftigt.

BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5